

Monoklonale Antikörpertherapie bei der Organtransplantation

Thomas Fehr, Rudolf P. Wüthrich

Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich



Quintessenz

- Mit der ständigen Verbesserung des Einjahresüberlebens bei allen Organen sind Transplantationsmediziner vermehrt konfrontiert mit der Morbidität und Mortalität, welche durch die Langzeitimmunsuppression induziert wird.
- Monoklonale Antikörper haben aufgrund ihrer höheren Spezifität grosses Potential zur Reduktion der Toxizität unspezifischer Immunsuppression bei gleichzeitig erhaltener Primärwirkung und gewinnen deshalb eine ständig zunehmende Bedeutung in der Organtransplantation in verschiedenen Anwendungsgebieten.
- In der Schweiz im klinischen Einsatz sind die beiden Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper Daclizumab und Basiliximab zur Induktionstherapie, der T-Zell-depletierende Antikörper OKT3 zur Therapie der steroidresistenten Abstossungskrise sowie der B-Zell-depletierende Antikörper Rituximab in verschiedenen Indikationen (Induktion bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation, Therapie des Posttransplantationslymphoms und der humoralen Abstossung, Prävention/Therapie der Rezidivglomerulonephritis).
- Die Etablierung von spenderspezifischer Toleranz bleibt das letztendliche Ziel der Transplantationsmedizin, denn nur sie würde einen gänzlichen Verzicht auf antigenunspezifische Immunsuppression erlauben. Auf diesem Wege spielt die Entwicklung neuer hochspezifischer monoklonaler Antikörper – speziell Antikörper zur Kostimulationsblockade von T-Zellen – ebenfalls eine zentrale Rolle.

Summary

Monoclonal antibody therapy in organ transplantation

- *With the continual improvement in 1-year survival in all organs, transplantation teams are increasingly confronted with morbidity and mortality induced by long-term immunosuppression.*
- *Due to their high degree of specificity, monoclonal antibodies have major potential for reducing the toxicity of unspecific immunosuppression while simultaneously retaining their primary effect, and are thus assuming ever-growing importance for organ transplantation in various spheres of application.*
- *In clinical use in Switzerland are the two interleukin-2-receptor antibodies daclizumab and basiliximab for induction therapy, the T-cell-depleting antibody OKT3 for the treatment of steroid-resistant rejection episodes, and the B-cell-depleting antibody rituximab for various indications (induction in ABO-incompatible renal transplantation, therapy of post-transplantation lymphoma and humoral rejection, and prevention/therapy of recurrent glomerulonephritis).*
- *Establishment of donor-specific tolerance remains the ultimate goal of transplantation medicine, since only in this way would it be possible to dispense entirely with antigen-unspecific immunosuppression. In the work to this end the development of new, highly specific monoclonal antibodies – in particular antibodies for blockade of T-cell costimulation – also plays a central role.*

Ausgangslage: Wozu werden monoklonale Antikörper in der Organtransplantation eingesetzt?

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation beim Menschen im Jahre 1954 ist die Transplantation von soliden Organen die bevorzugte Therapiemodalität für Patienten mit Endstadiumversagen von Niere, Herz, Lunge und Leber geworden. Die Transplantation von Pankreas oder Inselzellen eröffnet zudem die Möglichkeit zur Heilung der Grundkrankheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Trotzdem kann die Organtransplantation heute nicht als wirklich kurativ angesehen werden, da sie mit dem Preis einer lebenslangen Immunsuppression einhergeht. Die immunsuppressive Therapie hat gravierende Nebenwirkungen, welche direkt die Morbidität und Mortalität von transplantierten Patienten sowie das Transplantatüberleben beeinflussen [1]:

- *direkte Komplikationen der Immunsuppression:* vermehrtes Auftreten von Infektionen und Malignomen (v.a. der Haut und lymphohämatopoietische Tumoren).
- *Medikamentennebenwirkungen:* Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie), Osteoporose und Nephrotoxizität.

In der Transplantationsmedizin wird auf drei Arten versucht, diesem Problem gerecht zu werden. In der Reihenfolge der Komplexität:

- Minimisierung und Individualisierung der Erhaltungstherapie [2]: Die Grundimmunsuppression umfasst in den meisten Standardprotokollen für Organtransplantation eine Tripeltherapie, bestehend aus einem Calcineurin-Inhibitor (CNI; Cyclosporin oder Tacrolimus), einem Antimetaboliten (Mykophenolat oder Azathioprin) und Steroiden. Ein mTOR-Inhibitor (Sirolimus oder Everolimus) kann anstelle des CNI oder des Antimetaboliten eingesetzt werden. Zahlreiche Studien zur Reduktion oder zum vollständigen Absetzen von einzelnen Medikamentenklassen (vor allem der Steroide oder CNI) belegen, dass eine schrittweise individuelle Reduktion der Immunsuppression

über die Jahre mit entsprechender Verbesserung des Risikoprofils bei vielen Patienten möglich ist.

- Entwicklung von neuen Immunsuppressiva mit höherer Spezifität für bestimmte Zellreihen [3]: Während Azathioprin und Steroide unspezifisch auf praktisch alle Zellen des Immunsystems wirken, haben Mykophenolat eine lymphozytenspezifische und CNI eine T-Zellspezifische Wirkung. Diese Spezifität darf jedoch nicht mit Antigen-spezifität verwechselt werden!
- Entwicklung von Protokollen zur Etablierung immunologischer Toleranz [4]: Die Etablierung von spenderspezifischer Toleranz wäre das letztendliche Ziel, das es zu erreichen gilt, denn nur diese ist antigenspezifisch und würde einen vollständigen Verzicht auf lebenslange Immunsuppression ermöglichen. Im klinischen Umfeld ist dies bisher nur in einer Studie gelungen, wo ein gemischter Chimärismus gleichzeitig mittels einer nichtmyeloablativen Knochenmarktransplantation induziert wurde.

Der Einsatz von Antikörpern spielt eine zunehmende Rolle in diesen Bestrebungen:

- Die Induktionstherapie mit monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern erlaubt, die nachfolgende Immunsuppression zu reduzieren und/oder Patienten mit höherem immunologischem Risiko zu transplantieren;
- monoklonale Antikörper ermöglichen, T-Zellen noch spezifischer zu blockieren (z.B. Belatazept für Kostimulationsblockade) oder auch andere Zielpopulationen zu depletieren (z.B. Rituximab für B-Zellen);
- schliesslich bilden monoklonale Antikörper eine solide Basis für fast alle Toleranzprotokolle, welche in experimentellen Modellen von der Maus bis zu den Primaten erfolgreich waren.

Übersicht über den klinischen Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der Organtransplantation

Dieser Artikel beschränkt sich in der Folge auf monoklonale Antikörper, welche in klinischen Studien an Patienten mit Organtransplantaten getestet wurden. Es liegt in der Natur der Sache, dass die erste Anwendung eines neuen Antikörpers meistens in Rahmen von Nierentransplantationsprotokollen stattfindet, da bei der Nierentransplantation aufgrund der dauernden Verfügbarkeit eines effizienten Ersatzverfahrens (Dialyse) grundsätzlich ein etwas höheres Risiko bei der Einführung neuer Substanzen eingegangen werden kann. Die Tabelle 1 [↔](#) gibt einen Überblick über monoklonale Antikörper, die diese Hürde erreicht haben. Grundsätzlich werden sie in drei verschiedenen Indikationen eingesetzt: erstens zur *Induktionstherapie in der peritransplantären Phase*; zwei-

tens zur *Erhaltungstherapie in der Langzeitimmunsuppression* und drittens zur *Therapie von steroidresistenten Abstossungskrisen*. Induktions- und Abstossungstherapien sind zeitlich begrenzt und somit ein bevorzugtes Anwendungsgebiet für monoklonale Antikörper. Dagegen scheint deren Anwendung in der Langzeittherapie eher limitiert, da monoklonale Antikörper nur intravenös verabreicht werden können, was eine regelmässige Infusionstherapie über Monate und Jahre notwendig macht.

Die meisten der gegenwärtig in der Transplantation angewendeten monoklonalen Antikörper sind gegen *T-Zellen* gerichtet. T-Zellen benötigen drei Signale, um vollständig aktiviert werden zu können (Abb. 1 [📷](#) [4]):

- Signal 1 erfolgt über den T-Zellrezeptor, welcher bestimmte MHC-Moleküle erkennen kann und somit die Antigen-spezifität vermittelt.
- Signal 2 ist das sogenannte Kostimulationssignal. Eine T-Zelle, die nur Signal 1, nicht aber Signal 2 erhält, wird ruhiggestellt (Anergie), während eine Kombination von Signal 1 und 2 die Zelle aktiviert. Klassische kostimulatorische Moleküle auf T-Zellen sind CD28 und CD154, aber auch Adhäsionsmoleküle wie LFA-1 können eine solche Funktion ausüben.
- Signal 3 wird vermittelt durch lösliche Faktoren (Zytokine), die eine vollständige Aktivierung und Proliferation eines spezifischen T-Zellklons erlauben. Der wichtigste dieser löslichen Faktoren ist Interleukin 2.

Nur zwei monoklonale Antikörper, welche nicht T-Zell-spezifisch sind, werden in der Transplanta-

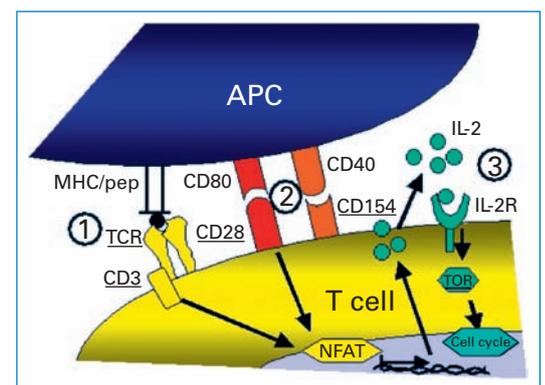


Abbildung 1

Schema der T-Zellaktivierung.

Die T-Zellaktivierung braucht 3 Signale, welche mit Nummern angegeben sind: Signal 1 ist antigenspezifisch und wird durch den spezifischen T-Zell-Rezeptor vermittelt, welcher peptidbeladene MHC-Moleküle erkennt; die Signale 2 und 3 sind antigenunspezifisch, wobei Signal 2 durch Zell-Zell-Kontakt zustande kommt und Signal 3 durch lösliche Faktoren vermittelt wird.

APC = Antigen-präsentierende Zelle,
MHC = major histocompatibility complex, pep = Peptid,
NFAT = nuclear factor of activated T cells,
IL-2R = Interleukin-2-Rezeptor,
TOR = target of rapamycin.

Tabelle 1. Übersicht über klinisch eingesetzte monoklonale Antikörper in der Organtransplantation.

Einsatzprinzip	Target Molekül	Zellexpression	Antikörper Generischer Name	Markenname	Isotyp	Herkunft	Wirkung Depletion	Einsatzgebiet	Rf.
Induktionstherapie	CD25	Aktivierte T-Zellen	Daclizumab	Zenapax®	IgG₁	Humanisiert	Nein	Niere, Leber, Herz, Lunge, Inselzellen	[11]
			Basiliximab	Simulect®	IgG₁	Chimär	Nein	Niere, Leber, Herz, Lunge	[11]
	CD52	T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, NK Zellen, Granulozyten	Alemtuzumab	MabCampath®	IgG₁	Humanisiert	Ja	Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas	[8]
	CD4	T Helferzellen	OKT4	Orthomune®	IgG _{2b}	Maus	Nein	Niere (Stop Phase I)	[12]
	ICAM-1	Endothelien	Enlimomab	–	IgG _{2a}	Maus	Nein	Niere (Stop Phase I)	[13]
	LFA1α	T-Zellen	Odulimomab	–	IgG ₁	Maus	Nein	Niere (Stop Phase I/II)	[14]
Efalizumab			Raptiva®	IgG _{2a}	Humanisiert	Nein	Niere (Phase I/II)	[15]	
Erhaltungstherapie	CD80/86	Antigen-präsentierende Zellen	Belatazept (LEA29Y)	–	Fusionsprotein: mutiertes CTLA4 mit hulG₁	Chimär	Nein	Niere (Phase III)	[9]
	CD154 (CD40L)	Aktivierte T-Zellen	Hu5c8	–	IgG _{2a}	Humanisiert	Nein	Niere (Stop Phase I)	[16]
Abstossungstherapie	CD3	T-Zellen	Muronomab (OKT3)	Orthoclone OKT3®	IgG_{2a}	Maus	Ja	Steroidresistente zelluläre Abstossung: Niere, Leber, Herz, Lunge	[17-20]
	CD20	B-Zellen	Rituximab	MabThera®	IgG₁	Chimär	Ja	Humorale Abstossung: [21, 22] Herz, Niere	
	TCRαβ	T-Zellen	T10B9.1A	–	IgM	Maus	Ja	OKT3-resistente Abstossung: Niere (Phase II)	[23]
	TNFα	Löslicher Faktor	Infliximab	Remicade®	IgG ₁	Chimär	NA	OKT3-resistente Abstossung: Darm	[24]

tion angewendet: der B-Zell-spezifische Antikörper Rituximab, welcher gegen CD20 gerichtet ist, sowie Infliximab, welches den löslichen Faktor TNF bindet und bisher nur bei der steroidresistenten Abstossung von Dünndarmtransplantaten eingesetzt wurde.

Die Tabelle 2  gibt eine Übersicht über klinisch eingesetzte Antikörper, klassifiziert nach ihrer Spezifität. Im folgenden Abschnitt wird nun die Anwendung der in Tabelle 1 fett markierten Antikörper näher kommentiert. Für die übrigen verweisen wir auf die in der gleichen Tabelle angegebenen Referenzen.

Klinischer Gebrauch ausgewählter monoklonaler Antikörper in der Organtransplantation

Monoklonale Antikörper zur Induktionstherapie

Bei der Transplantation allogener Organe ist das Risiko für schwere akute Abstossungen in der unmittelbar posttransplantären Phase am grössten. Das hängt mit der Tatsache zusammen, dass mit dem Organ auch Leukozyten des Spenders transplantiert werden – die sogenannten *passenger leukocytes* –, welche in der Lage sind, sekundär

lymphatische Organe zu erreichen und dort direkt alloreaktive T-Zellen des Empfängers zu aktivieren. Zur Verhinderung dieser Abstossung wird oft eine peritransplantäre Induktionstherapie durchgeführt, in einigen Zentren als Teil von Standardprotokollen, in anderen Zentren nur bei Transplantationen mit erhöhtem immunologischem Risiko (z.B. Zweittransplantate oder Transplantation bei sensibilisierten Empfängern). In den USA wurde im Jahre 2003 bei Nieren-, Pankreas- und Dünndarmtransplantationen in 70–80%, bei Herz- und Lungentransplantationen in 40–50% und bei Lebertransplantationen in 20% der Fälle eine Induktion durchgeführt [5]. In Europa sind diese Zahlen deutlich niedriger. Der initial eingesetzte hochwirksame murine Antikörper OKT3 (anti-CD3) wurde in der Zwischenzeit durch das wesentlich besser verträgliche polyklonale Präparat Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) verdrängt. Neben der Verhinderung der akuten Abstossung wird Induktionstherapie heute vermehrt auch eingesetzt in der Entwicklung von steroidsparenden oder Calcineurin-Inhibitor-sparenden Basisprotokollen, um die Nebenwirkungen dieser Medikamente zu minimieren.

In den 90er Jahren kamen zwei monoklonale Antikörper auf den Markt, welche gegen die α-Kette

Tabelle 2. Spezifität klinisch eingesetzter monoklonaler Antikörper in der Organtransplantation.

Zielzelle	Blockade	Target	Beispiele
T-Zellen	Signal 1	T-Zellrezeptor (alle T-Zellen) CD4 (nur Helferzellen)	Anti-CD3 (OKT3), Anti-TCR $\alpha\beta$ (T10B9.1A) Anti-CD4 (OKT4)
		Signal 2	CD28-CD80/86 pathway (klassische Kostimulation)
	CD154-CD40 pathway (klassische Kostimulation)		Anti-CD154 (Hu5c8)
	ICAM1-LFA1 pathway (Adhäsion)		Anti-ICAM1 (Enlimomab) Anti-LFA1 (Odulimomab, Efalizumab)
	Signal 3 (Depletion)	CD25 (α -Kette des Interleukin-2 Rezeptors) CD52 (Funktion unbekannt)	Anti-CD25 (Basiliximab, Daclizumab) Anti-CD52 (Alemtuzumab)
B-Zellen		CD20	Anti-CD20 (Rituximab)
Lösliche Faktoren		TNF α	Anti-TNF α (Infliximab)

des hochaffinen Interleukin-2-Rezeptors (CD25) gerichtet sind. Dieser ist speziell auf aktivierten T-Zellen exprimiert. *Daclizumab*, ein vollständig humanisierter, und *Basiliximab*, ein chimärer Antikörper, waren die ersten humanisierten monoklonalen Antikörper, die in der Organtransplantation eingesetzt wurden. Während diese Substanzen zur Therapie der steroidresistenten Abstossung nicht wirksam sind, nehmen sie mittlerweile einen festen Platz in der Induktionstherapie ein. Zwei grosse Metaanalysen bei Nierentransplantation, eine davon von der Cochrane Renal Group verfasst, belegen konsistent und signifikant eine Reduktion von akuten Abstossungen im ersten Jahr, aber keinen Unterschied in der Inzidenz von Transplantatverlust, Infektionen (speziell CMV) und Malignomen, im Vergleich mit einer Standardtherapie ohne Induktion [6]. Zudem war die Effizienz vergleichbar mit dem polyclonalen ATG. Letzteres wie auch OKT3 erhöhen aber das Risiko von posttransplantären Lymphomen. In einer kürzlich erschienenen Studie wurde Basiliximab mit niedriger dosiertem ATG (5 Dosen Tag 0–4) verglichen: Es hat sich eine niedrigere Inzidenz von akuter Abstossung in der ATG-Gruppe gezeigt, allerdings zum Preis einer signifikant erhöhten Infektrate [7]. Die Frage, welches Präparat im individuellen Fall die optimale Induktion bei Nierentransplantation darstellt, bleibt somit offen, doch Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper haben dabei ihren festen Platz, vor allem wegen ihrer sehr guten Verträglichkeit. Bei anderen Organen ist die Situation weniger eindeutig: Ein Nutzen der Induktion mit Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern konnte auch für die Lungentransplantation gezeigt werden, doch scheint die Effizienz weniger gut zu sein als mit ATG. Kein eindeutiger Nutzen konnte für die Herztransplantation gezeigt werden, und bei der Lebertransplantation ist die Erfahrung sehr gering, da nur eine kleine Anzahl der Patienten überhaupt eine Induktion erhält. *Alemtuzumab* ist ein weiterer monoklonaler Antikörper, der bevorzugt zur Induktionstherapie verwendet wird. Er ist gegen das Molekül CD52 ge-

richtet – ein Glykoprotein, das neben T-Zellen auch auf B-Zellen, Monozyten, Makrophagen und Granulozyten exprimiert wird und dessen Funktion nicht genau bekannt ist. Im Gegensatz zu den Anti-CD25-Antikörpern führt Alemtuzumab zu einer mehrmonatigen massiven Depletion von T-Zellen im peripheren Blut [8]. In der Nierentransplantation hat Roy Calne als erster seine Erfahrung bei 31 Patienten publiziert, die mit Alemtuzumab und niedrig dosiertem Cyclosporin behandelt wurden und einen hervorragenden Verlauf gezeigt haben (nur sechs Abstossungen, alle steroidsensitiv; normale Nierenfunktion in 29/31 Patienten 21 Monate nach Transplantation). Der Zustand wurde von Calne als «prope tolerance» bezeichnet, da die Immunsuppression auf das Minimum einer Monotherapie mit Cyclosporin reduziert werden konnte. Die Hoffnung allerdings, dass mit Alemtuzumab, allein oder in Kombination mit Desoxyspergualin, immunologische Toleranz etabliert werden könnte, hat sich leider nicht bestätigt. S. Knechtle hat später über eine grosse retrospektive Serie von mehr als 1200 Nierentransplantationen mit einem Cyclosporin-basierten Standardschema berichtet, wo eine Induktionstherapie mit Alemtuzumab verglichen wurde mit Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern, ATG oder ohne Induktion. Mit Alemtuzumab wurde in dieser Studie die tiefste Abstossungsrate erreicht, und speziell die Patienten mit verzögerter Aufnahme der Transplantatfunktion haben profitiert. Basierend auf diesen günstigen Resultaten wurde Alemtuzumab später auch in der Lungen- und Lebertransplantation eingesetzt. Bei Lungentransplantation konnte ein Vorteil von Alemtuzumab gegenüber ATG in Kombination mit Standardimmunsuppression gezeigt werden (niedrigere Abstossungsrate und besseres Transplantatüberleben). In zwei grösseren Studien zur Lebertransplantation wurde eine niedrigere Abstossungsrate gefunden, wenn Alemtuzumab kombiniert mit einer reduzierten Immunsuppression bestehend aus Tacrolimus und Steroiden verglichen wurde mit Standardimmunsuppression,

allerdings nur bei HCV-negativen Patienten. Trotz diesen günstigen Resultaten zögern viele Zentren noch mit der systematischen Verwendung von Alemtuzumab, aufgrund der Befürchtung schwerer Infektionen durch die langdauernde T-Zell-Depletion. Eine kürzlich erschienene Arbeit über die systematische Analyse von Infektionen bei über 500 Patienten unter Alemtuzumab hat diese Befürchtung jedoch nicht bestätigt. In der Schweiz ist Alemtuzumab momentan für die Behandlung von Lymphomen, jedoch nicht für die Induktionstherapie nach Organtransplantation zugelassen.

Monoklonale Antikörper zur Erhaltungstherapie

Die Anwendung von monoklonalen Antikörpern in der immunosuppressiven Erhaltungstherapie ist schwierig, da diese Substanzen über Infusionen regelmässig appliziert werden müssen. Eine Substanz ist jedoch mit dieser Indikation in klinischen Phase-III-Versuchen bei der Nierentransplantation. Sie heisst *Belatazept* und ist nicht ein klassischer monoklonaler Antikörper, sondern ein Fusionsprotein zwischen einer mutierten Variante des Kostimulationsmoleküls CTLA4 und dem Fc-Teil von humanem IgG₁, kurz CTLA4-Ig. Belatazept ist in der Lage, durch Bindung an CD80/CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen das Signal 2 der T-Zell-Aktivierung zu blockieren (Abb. 1). R. Schwartz hat 1990 gezeigt, dass eine Blockade der T-Zellkostimulation zur antigenspezifischen Hemmung von T-Zellen, zur sogenannten Anergie, führt. Belatazept ist nach über fünfzehn Jahren Forschung an Nagetieren und Primaten der erste klassische Kostimulationsblocker, der erfolgreich in der klinischen Transplantation angewendet wird. In einer Phase-II-Studie zur Nierentransplantation wurde Belatazept in Kombination mit Mykophenolat und Steroiden verglichen mit einer Standardtherapie mit Cyclosporin, Mykophenolat und Steroiden. Bezüglich Patienten- und Transplantatüberleben sowie der Inzidenz von akuten Abstossungen bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen, doch wurden bereits nach einem Jahr eine bessere Nierenfunktion und eine biopsisch geprüfte signifikant geringere Ausprägung von chronischer Allograftnephropathie in der Belatazeptgruppe gefunden [9]. Diese vielversprechende Substanz ist nun in klinischen Phase-III-Versuchen, wo unter anderem ein Vorteil gegenüber einem Calcineurininhibitor-basierten Regime bei marginalen Spendernieren untersucht wird.

Monoklonale Antikörper zur Abstossungstherapie

Der murine monoklonale Antikörper *OKT3* (*Muronomab*) war der erste monoklonale Antikörper, der je in der Transplantationsmedizin gebraucht wurde. Er ist sehr gut wirksam zur primären Therapie der akuten zellulären Abstossungsreaktion in Nierentransplantaten und zur Induktionstherapie bei Nieren-, Leber- und Herztransplantation, aber er verursacht auch zahlreiche schwere Nebenwir-

kungen wie zum Beispiel ein «systemic inflammatory response syndrome» (SIRS), opportunistische Infektionen und Malignome (v.a. Posttransplantationslymphome). Aus diesen Gründen wird OKT3 heute als Induktionstherapie gar nicht mehr eingesetzt, da Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper sehr gut wirksam sind bei deutlich geringerer Nebenwirkungsrate. OKT3 wird heute im wesentlichen noch zur Therapie von schwerer steroidresistenter Abstossung gebraucht, wenn eine Therapie mit ATG ebenfalls versagt hat oder diese aus anderen Gründen (z.B. Allergie) kontraindiziert ist. Bezüglich Effizienz der Therapie einer steroidresistenten Abstossung in Nierentransplantaten sind OKT3 und ATG gleichwertig. Mit derselben Indikation kann OKT3 auch nach Herz- und Lebertransplantation eingesetzt werden.

Nach der Erstbeschreibung durch P. Halloran ist in den letzten fünfzehn Jahren neben der zellulären Abstossung mehr und mehr auch die humorale, HLA-Antikörper-vermittelte Abstossung in den Fokus der Transplantationsimmunologie gekommen. Mit der Möglichkeit zum Nachweis von C4d-Ablagerung in Biopsiematerial mittels Immunfluoreszenz und Immunhistochemie und mit neuen Methoden zum sensitiven Nachweis von donorspezifischen Antikörpern (FACS cross-match und Luminex-Technologie) sind auch neue diagnostische Verfahren entwickelt worden zur Diagnose dieser Entität. Die Banff-Klassifikation der akuten Abstossung von Nierentransplantaten wurde entsprechend angepasst. Antikörper werden von Plasmazellen produziert, welche wiederum die letzte Stufe in der Entwicklungsreihe der B-Lymphozyten darstellen. Mit dem monoklonalen Antikörper *Rituximab*, welcher CD20 erkennt, steht nun eine Therapiemöglichkeit zur Depletion von B-Zellen zur Verfügung – analog zu OKT3 auf der T-Zell-Seite. CD20 ist auf den meisten Stufen der B-Zell-Entwicklung exprimiert, mit Ausnahme der sehr frühen Vorstufen und der Plasmazellen. Rituximab wurde zuerst klinisch zugelassen zur Therapie von B-Zelllymphomen. Seine Anwendung in der Transplantationsmedizin wurde erstmals beschrieben bei humoralen Abstossungen von Herztransplantaten, später auch von Nierentransplantaten. Da Rituximab jedoch keine direkte Wirkung auf die antikörperproduzierenden Plasmazellen hat, muss es kombiniert werden mit Techniken zur Entfernung von Alloantikörpern (Plasmapherese, Immunadsorption) und Adaptation der Immunsuppression (in der Regel eine Umstellung auf die Kombination Tacrolimus, Mykophenolat und Steroide). In einer solchen Anwendung ist die Therapie der akuten humoralen Abstossung in 70–80% der Fälle erfolgreich.

Neben der Anwendung zur Therapie der humoralen Abstossung wird Rituximab gegenwärtig bei Transplantationen in zahlreichen weiteren Indikationen verwendet [10]: als Induktionstherapie bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation, als Teil eines Desensibilierungsprotokolls

für Transplantation von hoch HLA-sensibilisierten Patienten, als Therapie für EBV-positive Posttransplantationslymphome sowie als Therapie der rekurrenten fokal segmentalen Glomerulosklerose im Nierentransplantat. Ähnlich wie Alemtuzumab für T-Zellen verursacht Rituximab eine fast komplette periphere Depletion von B-Zellen

über mehrere Monate. Die Verträglichkeit ist gut, doch über die Langzeitprobleme – speziell infektiöser Art – ist noch wenig bekannt. Erste Berichte deuten darauf hin, dass die Infektrate erhöht sein könnte. Vorsicht ist also geboten, bis mehr Ergebnisse zu den Nebenwirkungen von Rituximab in diesem Patientenkollektiv vorliegen.

Literatur

- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 2002;346(8):580–90.
- Yang H. Maintenance immunosuppression regimens: conversion, minimization, withdrawal, and avoidance. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(4 Suppl 2):S37–S51.
- Yabu JM, Vincenti F. Novel immunosuppression: small molecules and biologics. *Semin Nephrol.* 2007;27(4):479–86.
- Fehr T, Sykes M. Tolerance induction in clinical transplantation. *Transpl Immunol.* 2004;13(2):117–30.
- Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation.* 2006;82(5):593–602.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2004;77(2):166–76.
- Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967–77.
- Magliocca JF, Knechtle SJ. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(9):705–14.
- Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanco G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2005;353(8):770–81.
- Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(8):621–8.
- Vincenti F, de Andres A, Becker T, Choukroun G, Cole E, Gonzalez-Posada JM, et al. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2006;19(6):446–57.
- Dantal J, Ninin E, Hourmant M, Boeffard F, Cantarovich D, Giral M, et al. Anti-CD4 MoAb therapy in kidney transplantation – a pilot study in early prophylaxis of rejection. *Transplantation.* 1996;62(10):1502–6.
- Salmela K, Wramner L, Ekberg H, Hauser I, Bentdal O, Lins LE, et al. A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: a report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation.* 1999;67(5):729–36.
- Hourmant M, Bedrossian J, Durand D, Lebranchu Y, Renoult E, Caudrelier P, et al. A randomized multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantations. *Transplantation.* 1996;62(11):1565–70.
- Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, Rajagopalan PR, Wilkinson AH, Butt K, et al. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(7):1770–7.
- Knechtle SJ, Hamawy MM, Hu H, Fechner JH Jr, Cho CS. Tolerance and near-tolerance strategies in monkeys and their application to human renal transplantation. *Immunol Rev.* 2001;183:205–13.
- Anonymous. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med.* 1985;313(6):337–42.
- Wagner FM, Reichenspurner H, Uberfuhr P, Kur F, Kaulbach HG, Meiser BM, et al. How successful is OKT3 rescue therapy for steroid-resistant acute rejection episodes after heart transplantation? *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(3):438–42.
- Shennib H, Massard G, Reynaud M, Noirclerc M. Efficacy of OKT3 therapy for acute rejection in isolated lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(3):514–9.
- Solomon H, Gonwa TA, Mor E, Holman MJ, Gibbs J, Watemberg I, et al. OKT3 rescue for steroid-resistant rejection in adult liver transplantation. *Transplantation.* 1993;55(1):87–91.
- Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D, Suggs R. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):1240–2.
- Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83(9):1277–80.
- Waid TH, Lucas BA, Thompson JS, McKeown JW, Brown S, Kryscio R, et al. Treatment of renal allograft rejection with T10B9.1A31 or OKT3: final analysis of a phase II clinical trial. *Transplantation.* 1997;64(2):274–81.
- Pascher A, Klupp J, Langrehr JM, Neuhaus P. Anti-TNF-alpha therapy for acute rejection in intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1635–6.

Korrespondenz:

PD Dr. Thomas Fehr
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
thomas.fehr@access.uzh.ch